

Médicament présentant des propriétés vasodilatatrices et antispasmodiques à base d'esters de l'alcool phénoxyéthylque

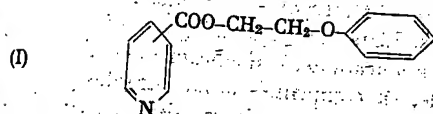
Société dite : L'ÉQUILIBRE BIOLOGIQUE résidant en France (Allier).

Demandé le 6 septembre 1961, à 16^h 42^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 18 juin 1962.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 29 de 1962.)

La présente invention a pour objet un médicament présentant des propriétés vasodilatatrices et antispasmodiques, remarquable notamment en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un ester de l'alcool phénoxyéthylque répondant à la formule :



dans laquelle la chaîne latérale est en position méta ou para par rapport à l'atome d'azote.

Le principe actif est l'ester nicotique ou l'ester isonicotique de l'alcool phénoxyéthylque.

Il est utilisé tel quel ou sous forme de chlorhydrate. Il est associé généralement à un véhicule thérapeutiquement administrable.

Les composés de formule I sont des composés nouveaux, chimiquement définis, répondant à la formule générale $C_{14}H_{13}O_3N$. Les chlorhydrates $C_{14}H_{13}O_3N \cdot HCl$ contiennent 5 % d'azote et 12,7 % de chlore et ont un poids moléculaire de 279,5.

Ces deux nouveaux esters de l'alcool phénoxyéthylque se présentent sous la forme d'une poudre beige clair donnant avec l'eau un liquide opalescent où l'ester s'hydrolyse assez rapidement.

Le point de fusion du chlorhydrate de l'ester nicotique est de 110 °C au bloc Maquenne et 114 °C au tube capillaire. Celui du chlorhydrate de l'ester isonicotique est de 122 °C au bloc Maquenne et de

148 °C au tube capillaire. Ces chlorhydrates sont solubles dans l'éthanol et les corps gras.

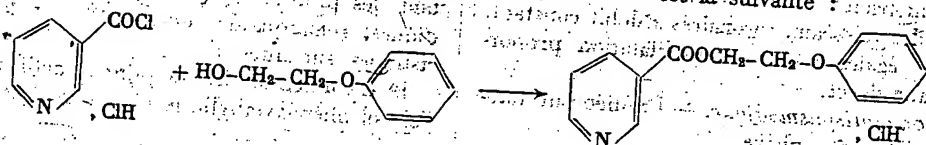
On les prépare en faisant réagir des quantités équimoléculaires d'alcool phénoxyéthylque et de chlorure de nicotyle ou d'isonicotyle. La réaction est conduite en présence de benzène sec et on laisse chauffer le mélange réactionnel au reflux pendant plusieurs heures. Le chlorhydrate de l'ester précipite par refroidissement. On le recristallise alors dans l'éthanol.

Suivant un mode de mise en œuvre du procédé on dissout d'abord le chlorhydrate du chlorure de nicotyle ou d'isonicotyle dans le benzène et on ajoute goutte à goutte, en agitant, l'alcool phénoxyéthylque. On chauffe ensuite au reflux pendant cinq heures environ.

On donnera ci-dessous, à titre non limitatif, un exemple de préparation du chlorhydrate d'ester nicotique de l'alcool phénoxyéthylque. A un dixième de molécule (17,8 g) de chlorhydrate de chlorure de nicotyle en solution dans 150 ml de benzène sec, on ajoute goutte à goutte, en agitant, un dixième de molécule (13,8 g) d'alcool phénoxyéthylque; puis on chauffe à reflux pendant cinq heures. Par refroidissement, se dépose le chlorhydrate de l'ester qui est séparé, séché à 37 °, et purifié par précipitation étherée de sa solution dans l'éthanol à 96° (50 ml environ).

Le rendement est de 12 g, soit 43 %.

La réaction est la suivante :



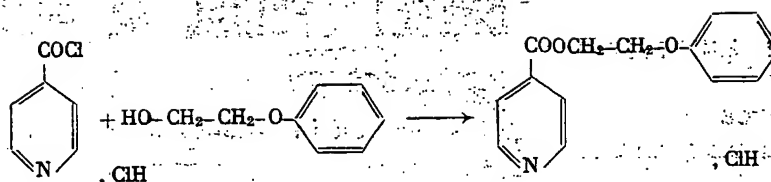
Chlorhydrate de l'ester nicotique de l'alcool phénoxyéthylque

Le chlorhydrate de chlorure de nicotyle par le chlorhydrate de chlorure d'isonicotyle. La réaction est alors la suivante :

En ce qui concerne le chlorhydrate de l'ester isonicotique, le mode de préparation est identique, il suffit de remplacer le chlorhydrate de chlo-

[1.358 M]

- 2 -



chlorhydrate de l'ester ionicotique
de l'alcool phénoxyéthylque

On procède à une recristallisation dans l'alcool à 95°. Le rendement est de 15 g, soit 53 %.

Il est ensuite facile, si on le désire, de préparer les esters à partir de leurs chlorhydrates suivant des procédés bien connus.

Sur les chlorhydrates obtenus, peuvent être effectués les dosages suivants :

a. On caractérisera le chlore par la méthode de Volhard qui consiste à précipiter du chlorure d'argent en milieu acide par une solution décimale de nitrate d'argent. L'excès de nitrate d'argent est titré par une solution décimale de thiocyanate de potassium en présence d'alun de fer ;

b. On caractérisera la fonction ester en la saponifiant par de la potasse alcoolique à reflux pendant deux heures et titrage en retour de la potasse en excès par de l'acide sulfurique décimale en présence de phénolphthaléine.

Le principe actif du médicament de l'invention a fait l'objet d'une étude pharmacologique dont les résultats sont donnés ci-après.

1° *Toxicité.* — Par voie intrapéritonéale chez la souris, la dose létale 50 de l'ester nicotique se situe aux environs de 715 mg par kg, celle de l'ester ionicotique, aux environs de 668 mg par kg.

2° *Chez le chien anesthésié au chloralose*, on note une légère hypotension de 1 à 2 points pendant quelques minutes à la dose de 1 mg par kg. La diurèse diminue légèrement.

3° *Action vasomotrice.*

a. Vasomotricité périphérique étudiée par la perfusion d'un membre postérieur de chien à débit constant.

On note une vasodilatation d'intensité et de durée variable selon les doses, de 0,10 mg à 1 mg, injectées directement dans le circuit de perfusion ;

b. Vasomotricité coronarienne étudiée par la perfusion des vaisseaux coronaires à débit constant.

On note également une vasodilatation proportionnelle aux doses.

4° *Action antispasmodique.* — Étudiée sur duodénum et iléon de cobaye.

On observe une inhibition de la motricité spontanée et des contractions provoquées par l'acétylcholine, l'histamine, le chlorure de baryum — variable selon les concentrations de principe actif utilisées.

Sur la vésicule biliaire isolée de cobaye on note

une inhibition légère de la concentration acétylcholinique.

Sur la corne utérine de cobaye, on note une inhibition des contractions provoquées par la posthypophyse, variable selon les doses.

5° *En application locale*, sur la peau, accompagnés d'un excipient approprié, ces esters déterminent une rubéfaction de la peau correspondant à la vasodilatation.

Ces essais montrent que le nicotat et l'ionicotat de l'alcool phénoxyéthylque ont des propriétés thérapeutiques intéressantes en médecine humaine, à titre de vasodilatateurs et d'antispasmodiques.

Pour ces applications, le médicament est formulé, par exemple, en comprimés administrables *per os*, en suppositoires pour la voie rectale, en pommade pour usage externe ou en ampoules injectables. Les comprimés peuvent contenir de 25 à 150 mg de principe actif associé à un véhicule approprié à cette forme pharmaceutique. Les suppositoires contiennent de 50 à 500 mg de principe actif associé à une base pour suppositoire.

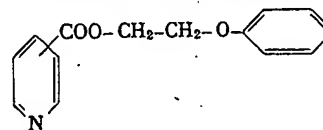
La pommade peut contenir par exemple de 0,5 à 5 % de principe actif dans un excipient gras ou hydrophile, quant aux ampoules injectables elles contiennent avantageusement de 25 à 500 mg de principe actif dans 1 à 5 ml d'un solvant huileux ou sous forme de dispersion aqueuse.

La posologie habituelle est la suivante : comprimés *per os* : 250 à 750 mg de principe actif par 24 heures ; suppositoires : 250 à 1 000 mg de principe actif par 24 heures ; ampoules injectables : 250 à 500 mg de principe actif par 24 heures.

RÉSUMÉ

L'invention a pour objet un médicament présentant des propriétés vasodilatatrices et antispasmodiques, remarquable notamment par les caractéristiques suivantes :

1° Il contient, à titre de principe actif, un ester de l'alcool phénoxyéthylque répondant à la formule :



dans laquelle
ou para p
2° Le p
ionicotique
3° Le p
l'ester ou
4° Le p
thérapeutic
5° Le n
contenant
à un véhic
tique, et a
750 mg de
6° Le m
contenant
à une base

dans laquelle la chaîne latérale est en position méta ou para par rapport à l'atome d'azote;

2° Le principe est l'ester nicotique ou l'ester isonicotique de l'alcool phénoxyéthylque;

3° Le principe actif est utilisé sous la forme de l'ester ou du chlorhydrate de l'ester;

4° Le principe actif est associé à un véhicule thérapeutiquement administrable;

5° Le médicament est formulé en comprimés contenant de 25 à 150 mg de principe actif, associé à un véhicule approprié à cette forme pharmaceutique, et administrables *per os* à la dose de 250 à 750 mg de principe actif par 24 heures;

6° Le médicament est formulé en suppositoires contenant de 50 à 500 mg de principe actif, associé à une base pour suppositoire, et administrables à la

dose de 250 à 1 000 mg de principe actif par 24 heures;

7° Le médicament est formulé en ampoules injectables contenant de 25 à 500 mg de principe actif, dissous dans 1 à 5 ml d'un solvant huileux ou sous forme de dispersion aqueuse, et administrables à la dose de 250 à 500 mg de principe actif par 24 heures;

8° Le médicament est formulé en pommade contenant de 0,5 à 5 % de principe actif dans un excipient gras ou hydrophile.

Société dite : L'ÉQUILIBRE-BIOLOGIQUE

Par procuration :

Cabinet LAVOIX

BEST AVAILABLE COPY